

# 肺結核病巣内 PAS 濃度について

## 第 3 編

### 一 内服 PAS-Na の 残 存 状 態 一

橋 本 卓

結核予防会保生園 (園長 御園生圭輔)

受 付 昭 和 34 年 9 月 22 日

#### I 緒 論

著者はさきに第 1<sup>1)</sup>, 2<sup>2)</sup> において PAS-Na 静注後約 5.5 時間までの病巣, 肺および血漿内濃度について検討し, 病巣内にも相当時間, 有効濃度以上に存在し, かつその濃度は静注後一定時間以後には血漿内濃度と高い相関関係を示すようになることを報告した。

本編では前編同様に肺結核切除例を対象とし, PAS-Na を内服したのち, 十数時間以上経過した場合の病巣, 肺および全血液内における PAS の残存率ならびに残存濃度, すなわち残存状態について検討した。

#### II 対象および実験材料

本実験の対象は全身麻酔のもとに行なつた肺結核切除例 43 例で, その性別は男 29 例, 女 14 例である。病巣被検例は 39 例 45 病巣 48 個, 健康肺 (以下肺と略称) 被検例 40 例 40 個, 血液被検例は 26 例である。

なお血液については静注例では血漿内濃度を経時的に測定したが, 本実験では切除終了時の全血液内濃度について検討した。PAS 内服は 1 回 2.5 g ずつ 1 日量 10 g を 4 回に分割投与し, これをある期間継続したのち, 術前一定日数の間休薬させて切除術を行なつた。術前休薬期間とは最終内服日から切除術施行日までの日数をいう。

1 日のうちの PAS 最終内服時刻は午後 9 時であり, 手術日の切除終了時刻はおおむね正午前後なので PAS 最終内服から切除終了までの経過時間は休薬日数 1 日のものは 15 時間前後のことが多く, 休薬 2 日のものは 39 時間前後となり, 以後は休薬日数を 1 日増すごとに 24 時間を加えた時間となる。

実験成績の時間的分布の状態からみて休薬日数を 1~2 日群, 3~5 日群, 7~11 日群, 2 カ月群の 4 群に分けて検討した。

#### III 実験方法

被検材料採取, 前処理および呈色反応は既報<sup>1)</sup>のごと

くであるが, 今回はじめて扱つた全血液の前処理法としては血液 1.0cc に 1/10N 塩酸 4.0cc を加えて完全に溶血させ, これに 20% トリクロール醋酸 3.0 cc を加えて除蛋白濾過し, その透明濾液を被検液とした。

#### IV 実験成績

本報告において残存率と称するのは PAS 濃度測定を行なつた被検材料数のうち PAS の残存を認めたものの百分率のことであり, また残存濃度としては各群の全例についての平均残存濃度と, 残存例のみの平均濃度の 2 種類について検討した。

##### 1. 病巣, 肺および血液内における残存状態

##### a) 残存率 (表 1 a)

表 1 a のごとく各材料とも休薬 3~5 日群は 1~2 日群より残存率が低くなり, 7~11 日群, 2 カ月群は残存率が 0% となる。次に各材料別に比較すると休薬 1~2 日群では病巣, 肺はそれぞれ 50%, 55% でほぼ等しく, 血液は 27% で前 2 者より低い。

休薬 3~5 日群では病巣 18%, 肺 36%, 血液 11% で肺がもつとも高く, 病巣・血液間には著差はない。ただし推計学的検定では休薬 1~2 日群も 3~5 日群も各材料間に有意差を認めない。

表 1 a 病巣, 肺および血液内における残存率

休薬期間	病 巣	肺	血 液
1 ~ 2 日	12/24 50.0%	11/20 55.0%	4/15 26.7%
3 ~ 5	3/17 17.6	5/14 35.7	1/9 11.1
7 ~ 11	0/4 0	0/4 0	0/2 0
2 カ月	0/3 0	0/2 0	/0

表中の分数は PAS 残存例数/被検数を表わし, %は残存率を示す。以下の表もこれに準ずる。

##### b) 残存濃度 (表 1 b)

次に各群全例の平均残存濃度についてみると表 1 b のごとく各材料とも休薬 1~2 日ですすでに非常に低濃度と

なっており、休薬 7 日以上群には PAS の残存を認めない。

各材料別濃度差を推計学的に検定すると休薬 1~2 日群の病巣 2.5  $\gamma$  と血液 0.8  $\gamma$  の間には危険率 5% 以下で有意差を認めるが、その他はすべて有意差を認めない。残存例のみの平均濃度は表 1 bのごとく休薬 1~2 日群ではやはり病巣が最高であるが、病巣と肺または血液との間に有意差はみられない。また休薬 3~5 日群においても各材料別による濃度差はみられなかった。

上述のごとく各材料とも休薬 7 日以上群は PAS の残存を全く認めないので、以後の比較検討はすべて休薬 1~2 日群と 3~5 日群の 2 群について行なう。

表 1 b 病巣、肺および血液内における残存濃度

	休薬期間	病 巣	肺	血 液
各群全例の平均残存濃度	1~2 日	2.5	1.3	0.8
	3~5	0.8	1.3	0.7
	7~11	0	0	0
	2 カ月	0	0	0
残の平均濃度の濃度	1~2 日	5.1	2.3	3.0
	3~5	4.7	3.6	6.0

濃度の単位はすべて  $\gamma/g$  で示した。全例平均欄の被検数は同表 a の残存率の被検数 (分母) に等しく、残存例のみの平均欄の被検数は同じく PAS 残存例数 (分子) に等しい。以下これに準ずる。

## 2. PAS の連投期間と残存状態の関係

本節では、PAS を長時日連続的に投与した場合、病巣または肺内に多少とも停滞する傾向を有するものか否かを検討した。

ここで連続投与期間 (連投期間と略称) というのは術前の休薬期間以前に毎日連続して内服していた期間のことで、1 日でも休薬した場合はそれ以前の期間は連投期間に含めない。通常は月例検痰などのため毎月 2 日間くらい休薬日があるので今回検討した症例の連投期間は最高が 40 日である。

本報告では各例の連投期間を 1~5 日群、6~10 日群、11~40 日群の 3 群に分けて観察した。

### 1) 病巣について

#### a) 残存率 (表 2 a)

病巣においては表 2 aのごとく休薬 1~2 日群では連投期間の長いほど残存率も高くなるが、休薬 3~5 日群ではこのような関係はみられなくなる。

休薬 1~2 日群の連投期間別残存率について推計学的に検定すると連投 1~5 日群の 20% と 6~10 日群の 70% の間には危険率 4% で有意差を認めるが、1~5 日群 20% と 11~40 日群 75% の間には有意差はみられない。

休薬 3~5 日群では連投期間別による有意差を認めない。

表 2 a 連投期間と病巣内残存率の関係

休薬期間	連 投 期 間		
	1~5 日	6~10 日	11~40 日
1 ~ 2 日	2/10 20.0%	7/10 70.0%	3/4 75.0%
3 ~ 5	1/7 14.3	1/3 33.3	1/7 14.3

#### b) 残存濃度 (表 2 b)

各群全例の平均残存濃度については表 2 bのごとく休薬 1~2 日群ではやはり連投期間の長いほど高濃度の傾向がみられるが推計学的には有意差を認めない。休薬 3~5 日群ではかかる傾向もみられなくなる。

次に残存例のみの平均濃度についてみた場合には連投期間別による濃度の相違は判然とししない。

表 2 b 連投期間と病巣内残存濃度との関係

	休薬期間	連 投 期 間		
		1~5 日	6~10 日	11~40 日
全平均濃度の濃度	1~2 日	1.3	3.0	4.5
	3~5	0.7	2.0	0.4
残の平均濃度の濃度	1~2	6.5	4.3	6.0
	3~5	5.0	6.0	3.0

濃度の単位は  $\gamma/g$

### 2) 肺について

#### a) 残存率 (表 3 a)

肺においては休薬 1~2 日群では病巣の場合とは逆に連投期間の長いほど残存率は低くなる傾向を認めるが推計学的に有意差はない。休薬 3~5 日群では連投期間の長いほど残存率も高くなる傾向を示すが、その差はわずかであつて有意差は認めない。

表 3 a 連投期間と肺内残存率の関係

休薬期間	連 投 期 間		
	1~5 日	6~10 日	11~40 日
1 ~ 2 日	6/9 66.7%	4/7 57.1%	1/4 25.0%
3 ~ 5	1/4 25.0	1/3 33.3	3/7 42.9

#### b) 残存濃度 (表 3 b)

表 3 bのごとく全例についても残存例のみについても、休薬 1~2 日群、3~5 日群ともに連投期間と残存濃度の間には判然とした関係を認めなかった。

### 3. 病巣の性状別にみた残存状態

本節では病巣を空洞と乾酪巣に分けて PAS の残存

表 3 b 連投期間と肺内残存濃度の関係

	休業期間	連 投 期 間		
		1～5日	6～10日	11～40日
全平均濃度の残度	1～2日	1.6	1.1	0.8
	3～5	1.0	2.3	1.0
残の平均濃度	1～2	2.3	2.0	3.0
	3～5	4.0	7.0	2.3

濃度の単位は  $\gamma/g$

状態を比較した。

a) 残存率 (表 4 a)

表 4 a のごとく休業 1～2 日群では空洞のほうが乾酪巣より残存率ははるかに高く、推計学的にも 3% の危険率で有意差を認めた。休業 3～5 日群では乾酪巣のほうがやや高率となるが有意差は認められない。

b) 残存濃度 (表 4 b)

病巣の性状別残存濃度についてみると表 4 b のごとく全例平均の場合は残存率と同様に空洞のほうが高濃度を示すが、残存例のみの平均値では空洞・乾酪巣間に濃度差はみられない。推計学的にはいずれの場合も有意差を認めなかった。

表 4 a 病巣の性状別残存率

休業期間	空 洞		乾 酪 巣	
1～2日	10/13	76.9%	2/8	25.0%
3～5	0/4	0	3/13	23.1
1～5	10/17	58.8	5/21	23.8

表 4 b 病巣の性状別残存濃度

	休業期間	空 洞	乾 酪 巣
全平均濃度の残度	1～2日	3.8	1.4
	3～5	0	1.1
残の平均濃度	1～2	5.0	5.5
	3～5		4.7

濃度の単位は  $\gamma/g$

4. 病巣の大きさ別にみた残存状態

病巣を大きさ別に分けて PAS の残存状態を比較した。大きさの分類法は第 2 編に述べたごとくで亜小葉大、小葉大、超小葉大の 3 群とした。

a) 残存率 (表 5 a)

残存率を病巣の大きさ別にみると表 5 a のごとく、休業 1～2 日群では病巣の大なるものほど残存率も高くなる傾向を認めるが、3～5 日群ではかかる関係はつき

りとはみられなくなる。

表 5 a 病巣の大きさ別残存率

休業期間	亜小葉大		小 葉 大		超小葉大	
1～2日	0/3	0%	6/11	54.5%	4/5	80.0%
3～5	1/5	20.0	1/10	10.0	1/2	50.0
1～5	1/8	12.5	7/21	33.3	5/7	71.4

表 5 b 病巣の大きさ別残存濃度

	休業期間	亜小葉大	小 葉 大	超小葉大
全平均濃度の残度	1～2日	0	2.9	2.6
	3～5	1.0	0.6	1.5
残の平均濃度	1～2		5.3	3.3
	3～5	5.0	6.0	3.0

濃度の単位は  $\gamma/g$

推計学的に検定すると休業 1～2 日群のみでは大きさ別による有意差を認めないが、3～5 日群も含めて検定した場合、亜小葉大と超小葉大の間は有意差をもって後者のほうが高い。

b) 残存濃度 (表 5 b)

まず全例の平均残存濃度についてみると休業 1～2 日群では亜小葉大病巣は 0  $\gamma$  であるが小葉大と超小葉大はともに約 3  $\gamma$  で亜小葉大より高い。亜小葉大と小葉大および超小葉大の間には危険率 5% 以下で有意差を認めた。3～5 日群では大きさ別の濃度差は減少し、有意差を認めなくなる。

残存例のみの平均濃度では大きさ別による濃度差は判然としない。

V 総括および考察

以上の諸成績を総合的にみると、

1) 各材料とも休業期間の長いほど PAS の残存率または平均残存濃度は低くなり、また休業 1～5 日の例では多少とも残存している場合があるが、休業 7 日以上になると全く PAS の残存を認めなくなる。

2) 休業期間が 1～2 日の間は各材料別、および病巣の性状別、大きさ別、休業以前の連投期間の長さ別などにより残存率、平均残存濃度に相違がみられるが、休業 3～5 日のものではこれらの条件による相違はみられなくなる。ただし PAS 残存例のみについて平均濃度を比較すると休業期間の長短にかかわらず諸条件の相違による濃度差はみられず、また休業 1～2 日群と 3～5 日群の間にも判然とした差はみられない。

3) 休業 1～2 日群において残存率ならびに各群全例の平均残存濃度に差のみられる場合を要約すると、

① 病巣, 肺および血液内残存率の比較では病巣, 肺はほぼ等しく, 血液は前 2 者より低い。平均残存濃度は病巣, 肺, 血液の順に低くなるが, いずれも非常に低濃度である。

② 休薬前の連投期間の長いほど, 病巣では残存率および平均残存濃度は高くなる。肺では連投期間の長いほど残存率は低くなる傾向がみられるが推計学的には残存率, 平均残存濃度ともに有意差を認めない。

すなわち, ある程度長期間 PAS を連続投与した場合, 病巣では肺に比し多少とも PAS の停滞しやすい傾向があると考えられる。

③ 空洞は乾酪巣より残存率, 平均残存濃度ともに高い。

④ 病巣は大なるものほど残存率も平均残存濃度も高くなる傾向がみられる。

以上の結果から休薬 1~2 日群において諸条件により残存状態に差の現われる原因を考察すると, やはり第 2 編<sup>2)</sup>で述べたごとく組織構造の相違, すなわち組織の血管分布および組織の密度または性状の相違による組織内体液循環の良否が PAS 停滞性に関係しているものと考えられる。

次に喀痰または病巣内結核菌培養の場合に問題になる検査前休薬期間について考察すると, 上記の結果からは 2.5 g 最終内服後約 5 日間は病巣または肺内に PAS の残存している可能性があり, しかも菌の発育を抑制しうる程度のこともあるが最終内服後 3 日以降は残存率も非常に低下し, かつ培養前処理のさいに残存 PAS もある程度稀釈されるので実際には 2 日間くらいの休薬でよいと考える。

## VI 結 論

PAS-Na 1 日量 10 g 連日内服例において PAS-Na 2.5 g 最終内服後, 十数時間以上経過したのちに

肺切除を行なった肺結核症 43 例を対象とし, その病巣 48 ヶ, 肺 40 ヶ, 全血液 26 について, 津田氏試薬による比色法により PAS 濃度を測定し, これら材料内の PAS の残存状態を観察した。

1) 各材料とも術前休薬期間が 1~5 日の間は PAS の残存している場合もみられるが, 7 日以上になると全く消失する。

2) またいずれの被検材料も残存率は休薬 1~2 日群より 3~5 日群のほうが低くなるが, 平均残存濃度は休薬 1~2 日群でもすでに非常に低く, 3~5 日群と比較し著明な差は認められない。

3) 休薬 1~2 日群では, ①病巣・肺・血液の間, ②病巣においてはその性状別, 大きさ別および PAS 連投期間の相違する場合等に残存率, 平均残存濃度に差がみられるが休薬 3~5 日群ではこれらの傾向は認められなくなる。すなわち最終内服後 1~2 日の間のみ組織構造の相違による PAS の組織内停滞性の相違がみられる。ただし PAS 残存例のみの平均濃度について比較した場合は上記諸条件による濃度の相違はみられない。

4) 以上の結果より喀痰または病巣内結核菌培養のさいは少なくとも検査前 2 日間程度の休薬期間を要すると考える。

稿を終るにあたり御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた結核研究所研究部長岩崎龍郎博士, 保生園長御園生圭輔博士に心から感謝の意を表し, あわせて本研究に御協力いただいた保生園医局員諸氏ならびに西川(旧姓引間)悦子女史に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 橋本卓: 結核, 34: 870, 昭34.
- 2) 橋本卓: 結核, 35: 24, 昭35.